

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



(12) Ausschließungspatent

Ertellt gemäß § 17 Absatz 1

Patentgesetz der DDR

vom 27. 10. 1983

in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

# PATENTSCHRIFT

(11) DD 292 452 A5

G(61) C 07 D 235/26

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 338 414 3

(22) 00.03.00

(44) 01.08.91

(71) siehe (73)

(72) Sicker, Dieter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Hoffmann, Katrin; Mann, Gerhard, Prof. Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.;  
Wilde, Horst, Doz. Dr. sc. nat. Dipl.-Chem., DE

(73) Karl-Marx-Universität Leipzig, Karl-Marx-Platz, O - 7010 Leipzig, DE

(74) Karl-Marx-Universität Leipzig, BfNS, Goothestraße 3-5, O - 7010 Leipzig, DE

(54) Verfahren zur Herstellung substituierten 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-one

(55) Heterocyclus; substituierte

1,3-Dihydro-benzimidazol-2-one; organisches

Zwischenprodukt; Einstufensynthese; substituierte

1,2-Phenylendiamine; C=O-Insertion;

Kohlensäure-bis(trichlormethylester); Triphosgen;

Phosgensubstitut; tertiäres Amin; Cyclisierung

(57) Das Verfahren zur Herstellung substituierten

1,3-Dihydro-benzimidazol-2-one der allgemeinen Formel I

hat die Aufgabe, einen technisch unkomplizierten,  
sicherheitstechnisch günstigen und ökonomisch  
vorteilhaften Synthesoweg anzugeben, nach dem diese  
Heterocyclen, die als organische Zwischenprodukte für die  
Herstellung von Pharmaka und Farbstoffen dienen können,  
herstellbar sind. Die Aufgabe wird in einer

Einstufensynthese gelöst, indem substituierte

1,2-Phenylendiamine in einem absoluten aprotischen

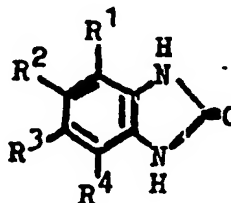
Lösungsmittel durch Insertion eines C=O-Bausteins, die  
durch Umsetzung mit Kohlensäure-bis(trichlormethylester)

(Triphosgen) als handhabungssicheren Phosgensubstitut

in Gegenwart eines tertiärenamins erfolgt, einer

Cyclisierung zu den Zielheterocyclen der Formel I

unterzogen werden. Formel I



I

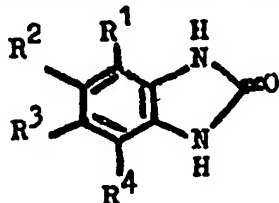
ISSN 0433-6461

4 Seiten

BEST AVAILABLE COPY

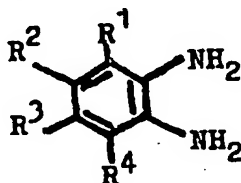
# **Patentansprüche:**

1. Verfahren zur Herstellung substituierter 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-one der allgemeinen Formel I,

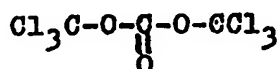


Handwritten notes: "Hydrogen or Halogen" with arrows pointing to R1, R2, R3, and R4; "to unity" with an arrow pointing to the imidazole ring; "replace as necessary" with an arrow pointing to the carbonyl group; "substituents" with an arrow pointing to the R groups.

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> ein Wasserstoff- oder Halogenatom, einen, gegebenenfalls substituierten, Alkyl-, Cycloalkyl- oder Arylrest, eine, gegebenenfalls substituierte, Alkoxy-Cycloalkoxy- oder Aryloxygruppe, eine Nitro-, Cyano-, Hydroxy-Carboxy-, Alkoxycarbonyl- oder Acylaminogruppe bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß substituierte 1,2-Phenylendiamine der allgemeinen Formel II,



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die obige Bedeutung haben, in einem absoluten aprotischen Lösungsmittel durch Umsetzung mit Kohlensäure-bis(trichlormethylester) der Formel III



- In Gegenwart eines tertiären Amins zu den Zielverbindungen der Formel I cyclisiert werden.
- Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als aprotische Lösungsmittel bevorzugt solche eingesetzt werden, die eine vollständige oder hochgradige Auflösung der substituierten 1,2-Phenylendiamine gewährleisten, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan.
  - Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Cyclisierungsreaktion unter Verwendung von Kohlensäure-bis(trichlormethylester) und tertiärem Amin in Mengen erfolgt, die im Bereich des stöchiometrisch notwendigen Verhältnisses bis zu einem Überschuß von 20% liegen.
  - Verfahren nach Anspruch 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß als tertiäre Amine zum Binden freierwerdenden Chlorwasserstoffs bevorzugt Triethylamin oder Pyridin eingesetzt werden.
  - Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion unter Normaldruck, ohne Schutzgasatmosphäre im Temperaturbereich von 15°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels ausgeführt wird.
  - Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Cyclisierungsreaktion zum Zielprodukt I zum Abführen der freierwerdenden Reaktionswärme gegebenenfalls unter äußerer Kühlung durchgeführt wird.

## **Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierter 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-one, die als organische Zwischenprodukte für weitere Synthesen, die zu biologisch aktiven Präparaten, wie z.B. Pharmaka, oder Farbstoffen führen, verwendbar sind. Die Erfindung ist in der chemischen Industrie einsetzbar.

## **Charakteristik des bekannten Standes der Technik**

Aus der chemischen Fach- und Patentliteratur sind verschiedene Verfahren zur Synthese des 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-ons und seiner im aromatischen Kern substituierten Derivate bekannt. Diese Verbindungen stellen wertvolle Zwischenprodukte auf Synthesewegen dar, die zu Azofarbstoffen führen (DE-OS 2052026 und 2 131 367; DD-WP 265894). Für zahlreiche substituierte 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-one ist eine Verwendung als Bestandteil von Arzneimitteln beschrieben (DD-WP 129444, 130037, 134642, 137584, 141926, 143074, 148050, 148051, 148052, 272841, 273253 und 274621), die z.B. die Behandlung von Herzrhythmusstörungen durch Ausnutzung der betarezeptorenblockierenden Eigenschaften bestimmter Verbindungen beinhaltet (DD-WP 129444 und 137584).

Bisher sind verschiedene Methoden zum Aufbau des 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-on-Ringes beschrieben, die in ihrer Mehrzahl Reaktionen zur Insertion eines C=O-Bausteins in, gegebenenfalls substituiertes, 1,2-Phenylendiamin beinhalten. Als C=O-Bausteine sind verschiedene Verbindungen benutzt worden.

Naheliegend ist die Verwendung von Phosgen (z. B. A. Hartmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 23 (1890) 1048; A. Zehra, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 23 (1890) 3631; R. Meyer, Justus Liebig's Ann. Chem. 327 (1903) 6; O. Fischer, F. Limmer, J. prakt. Chem. 2/ 74 (1908) 61; R. L. Clark, A. A. Pessolano, J. Am. Chem. Soc. 80 (1958) 1667; C. H. Ross, W.-G. Friebo, W. Kampe, W. Bartsch, E. Roesch (Boehringer GmbH) DD-WP 137 584 (12.09.1979); DE-OS 2 705 892, DE-OS 3 728 695). Jedoch sind solche Verfahren mit den Nachteilen und Gefahren belastet, die aus der Toxizität dieses Gases resultieren.

Ähnliches trifft auf den Einsatz von giftigen, leichtflüchtigen Chloramidsäureestern als Cyclisierungsmittel zu (z. B. H. Hager, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 17 (1884) 2630; DD-WP 137 584), die über eine Urethanstufe die Cyclisierung zum Imidazolionsystem ermöglichen.

Bei Verwendung des sehr reaktiven Phosgeneresatzes 1,1-Carbonyldimidazol (W. B. Wright, J. Heterocycl. Chem. 2 (1965) 41; K. A. Jaeggi, F. Ostermayer, H. Schröter (Ciba-Geigy AG) DD-WP 129 444 (18.01.1978)) erscheint dessen hoher Preis bedenkenstern. Außerdem wird in der Literatur über dessen Neigung zur Weiterreaktion unter Bildung unerwünschter N-(1-Imidazolyl)-Derivate berichtet (R. J. Nachman, J. Heterocycl. Chem. 22 (1985) 279).

Die doppelte Aminolyse von Dialkylcarbonaten mit substituierten 1,2-Phenylendiaminen wirft zwar keine Toxizitätsprobleme auf, bedingt aber längere Reaktionszeiten (z. B. DD-WP 129 444). Detailliert ausgearbeitete Verfahren existieren zum C=O-Einschub durch Reaktion der substituierten 1,2-Phenylendiamine mit Harnstoff in der Schmelze (L. S. Efros, A. V. Jelzov, Zhur. Obshch. Khim. 27 (1957) 130; J. B. Wright, Chem. Rev. 48 (1951) 397) und in verschiedenen Lösungsmitteln (J. Davoll, D. H. Laney, J. Chem. Soc. 1960, 314; GB-PS 811 692). Neben dem Nachteil der notwendigen hohen Temperaturen treten dabei technologische Probleme auf (erschwerter Rührbarkeit durch auskristallisierenden Produktanteil), die zum Teil durch Arbeiten in wässriger Lösung unter Druck bei 160°C behoben wurden (P. Junker, B. Mees, J. Ribka [Hoechst AG] DE-OS 2 052 026 [27.04.1972] und DE-OS 2 855 226 [10.07.1980]), jedoch ohne daß die als Nebenreaktion eintretende Biuretbildung gänzlich ausschaltbar ist. Auf der elektrochemischen Reduktion von substituierten 2-Ura-Ido-nitrobenzen basiert eine Variante der reduktiven Cyclisierung, die zu substituierten 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-onen führt (H. Matschiner, W. Thiele, H. Schilling, H. Tanneberg, H. Biering, W. Kochmann, K. Trautner, P. Gallien, W. Geldel [DD-WP 149 519 (15.07.1981)]). Dieses Verfahren ist, bei Ausbeuten von etwa 60%, jedoch an das Vorhandensein einer speziellen elektrochemischen Zelle gebunden.

Über die Verwendung von Kohlensäure-bis(trichlormethylester) zur Synthese von 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-onen ist nichts beschrieben. Diese unter dem Trivialnamen Triphosgen bekannte Chlorverbindung wurde erst in zwei Fällen zur Heterocyclensynthese verwendet. So reagieren  $\alpha$ -Aminosäuren zu N-Carboxyanhydriden (W. H. Daly, D. Poché, Tetrahedron Lett. 29 (1988) 6859) und 2-Amino-5-methoxyphenol wurde zu 6-Methoxy-benzoxazolin-2(3H)-on cyclisiert (D. Sicker, S. Ehrhardt, K. Wojciecowski, G. Mann).

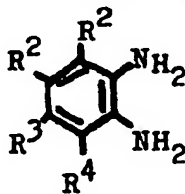
#### Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein Verfahren anzugeben, nach dem substituierte 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-one in technisch unkomplizierter und ökonomisch vorteilhafter Weise in hoher Ausbeute und Reinheit hergestellt werden können.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

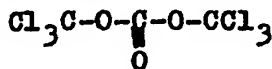
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein effektives Verfahren zur Herstellung von substituierten 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-onen anzugeben, die als organische Zwischenprodukte für weitere Synthesen verwendbar sind, die zu biologisch aktiven Präparaten, wie z. B. Pharmaka, oder zu Farbstoffen führen.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß substituierte 1,2-Phenylendiamine der allgemeinen Formel II,



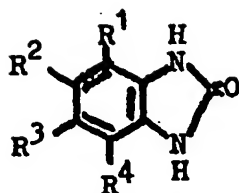
II

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> ein Wasserstoff- oder Halogenatom, einen, gegebenenfalls substituierten, Alkyl-, Cycloalkyl- oder Arylrest, eine, gegebenenfalls substituierte, Alkoxy-, Cycloalkoxy- oder Aryloxygruppe, eine Nitro-, Cyano-, Hydroxy-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl- oder Acylaminogruppe bedeuten, mit Kohlensäure-bis(trichlormethylester) III



III

In einem absoluten aprotischen Lösungsmittel, wie vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Dioxan, unter Normaldruck ohne Schutzgasatmosphäre im Temperaturbereich zwischen 15°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, gegebenenfalls unter äußerer Kühlung zur Abführung der Reaktionswärme, in Gegenwart eines als Hilfsbase wirkenden tertiären Amins, wie vorzugsweise Triethylamin oder Pyridin, zu substituierten 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-onen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden,



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die obige Bedeutung haben.

Unter den angegebenen Reaktionsbedingungen erfolgt mit Kohlensäure-bis(trichlormethylester) (vgl. H. Eckert, B. Forster, Angew. Chem. 99 [1987] 922), der als Feststoff gut dosierbar und im Gegensatz zu Phosgen sehr handhabungssicher ist, eine äußerst rasche phosgenanaloge C=O-Insertion unter Ausbildung des heterocyclischen Fünfrings. Der freiwerdende Chlorwasserstoff reagiert mit der Hilfsbase zu deren Hydrochlorid, das im verwendeten aprotischen Lösungsmittel unlöslich ist und kristallin ausfällt. Es kann von gegebenenfalls ebenfalls ausfallendem Produkt nach Abfiltrieren leicht durch Auswaschen mit wenig Wasser abgetrennt werden.

Überraschenderweise liegt die Dauer der Umsetzung, die mit hoher Ausbeute verläuft, nur im Minutenbereich. Trotz der hohen Reaktivität von III treten Gefährdungen wie beim Einsatz von Phosgen nicht auf.

Die erfindungsgemäß hergestellten substituierten 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-one I sind nach einmaliger Umkristallisation bzw. einmaligem Umfällen (Lösen in Alkalilauge, Filtrieren, Füllen mit Mineralsäure) in hoher Ausbeute und Reinheit erhältlich.

Die Erfindung soll an Ausführungsbeispielen erläutert werden:

#### Herstellungsbeispiel 1

##### 5-Nitro-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

4-Nitro-1,2-phenyldiamin (1,53 g; 0,01 mol) wird in absolutem Tetrahydrofuran (100 ml) gelöst und mit Triethylamin (2,43 g; 0,024 mol) in absolutem Tetrahydrofuran (10 ml) versetzt. Unter Rühren und äußerer Kühlung wird eine Lösung von Kohlensäure-bis(trichlormethylester) (1,19 g; 0,004 mol) in absolutem Tetrahydrofuran (20 ml) zugetropft. Es erfolgt eine exotherme Reaktion und sofortige Ausscheidung von Triethylammoniumchlorid. Man filtriert und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der verbleibende Feststoff wird aus Ethanol umkristallisiert und liefert das Produkt in Form gelber Kristalle.

Ausbeute: 1,70 g (95% d. Th.) F. 313–315°C

#### Herstellungsbeispiel 2

##### 2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

Aus einer Suspension von 3,4-Diamino-benzoesäure in Tetrahydrofuran in analoger Weise. Man modifiziert die Aufarbeitung wie folgt: Der ausgefallene Niederschlag, der aus Triethylammoniumchlorid und Rohprodukt besteht, wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen, das erstere auflöst. Der verbleibende Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 84% d. Th., f. über 360°C, farblose Kristalle

Analog wurde hergestellt:

##### 1,3-Dihydro-benzimidazol-2-on

Ausbeute: 75% d. Th., F. 312–315°C (Ethanol), farblose Blättchen.